

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 3326545 A1

⑯ Int. Cl. 3:

C07D 295/12

C 07 D 295/08
C 07 D 417/10
C 07 D 417/12
A 61 K 31/445

- ⑯ Aktenzeichen: P 33 26 545.3
⑯ Anmeldetag: 22. 7. 83
⑯ Offenlegungstag: 31. 1. 85

DE 3326545 A1

⑯ Anmelder:

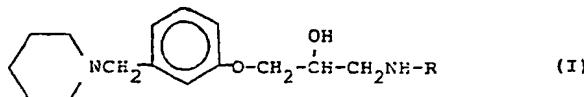
Ludwig Heumann & Co GmbH, 8500 Nürnberg, DE

⑯ Erfinder:

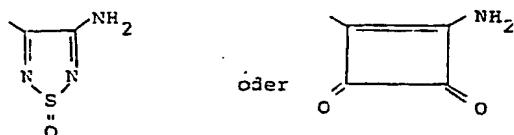
Schickaneder, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 8501
Eckental, DE; Postius, Stefan, Dr., 8500 Nürnberg,
DE; Herter, Rolf, Dipl.-Chem. Dr., 8540 Schwabach,
DE; Mörsdorf, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 8501
Cadolzburg, DE; Szelenyi, Istvan, Dr., 8501 Schwaig,
DE; Ahrens, Kurt Henning, Dr., 8500 Nürnberg, DE

⑯ Propan-2-ol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Es werden neue Propan-2-ol-Derivate der allgemeinen
Formel I:



in der R für



steht, und deren Salze mit pharmakologisch annehmbaren
Säuren beschrieben. Diese Verbindungen haben eine selek-
tive Wirkung auf Histamin-H₂-Rezeptoren.

DE 3326545 A1

KRAUS & WEISERT

PATENTANWÄLTE

3326545

UND ZUGELASSENE VERTRÉTER VOR DEM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

DR. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE

IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 05-212156 kpatd

TELEGRAMM KRAUSPATENT

3852 WK/an

LUDWIG HEUMANN & CO GMBH

8500 Nürnberg

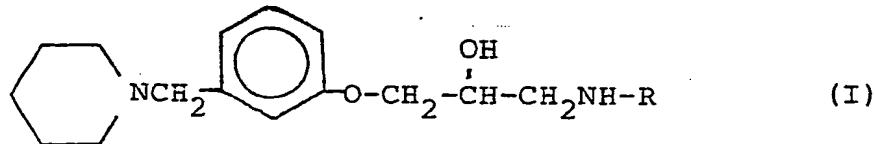
Propan-2-ol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1.

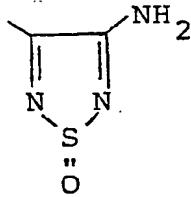
Propan-2-ol-Derivate der allgemeinen Formel I:

5

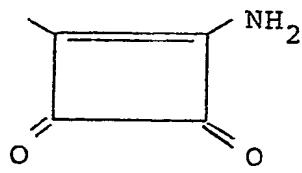


in der R für

10



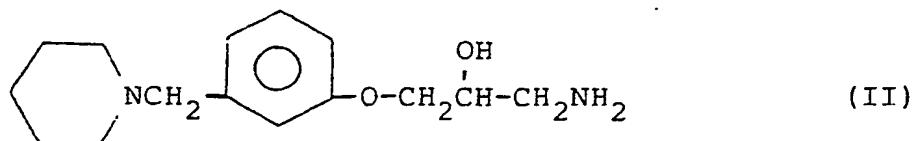
oder



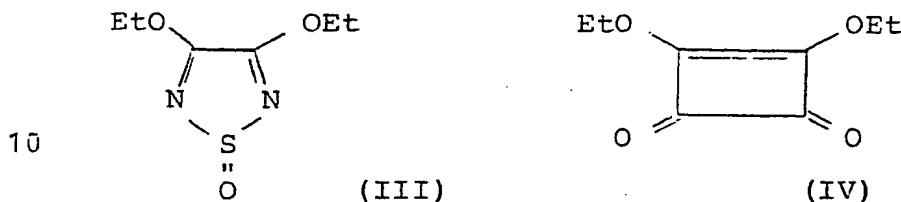
steht, und deren Salze mit pharmakologisch annehmbaren Säuren.

15

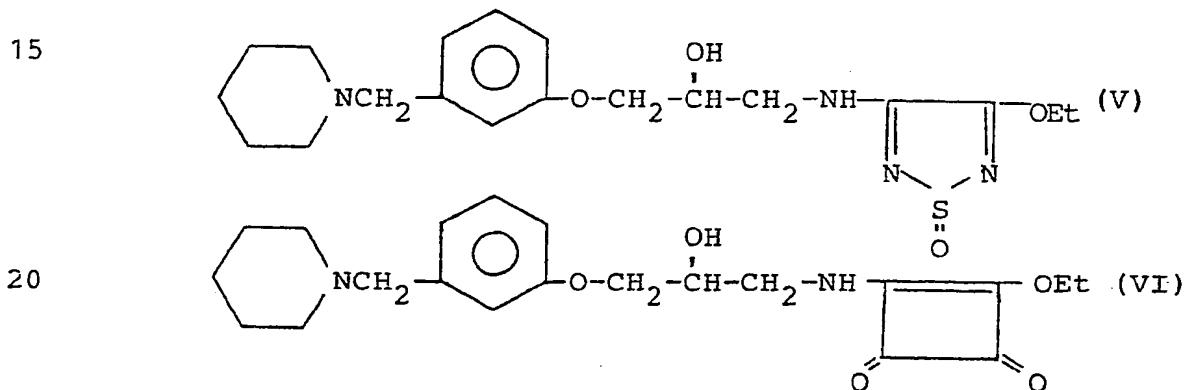
2. Verfahren zur Herstellung der Propan-2-ol-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Propan-2-olamin der Formel II



in an sich bekannter Weise mit einem Thiadiazol-Derivat
 5 der Formel III oder mit einem Cyclobutendion-Derivat der
 Formel IV



zu einem Propan-2-ol-Derivat der Formeln V bzw. VI



umsetzt und anschließend mit einer alkoholischen Ammoniak-
 lösung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt
 25 und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihr phy-
 siologisch annehmbares Salz umwandelt.

3. Arzneimittel, dadurch ~~gekennzeichnet~~,
 daß es eine Verbindung nach Anspruch 1 und mindestens einen
 30 inerten, pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein inertes,
 pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel, gegebenen-
 falls zusammen mit mindestens einem weiteren Wirkstoff,
 enthält.

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft neue Propan-2-ol-Derivate mit einer hohen selektiven Wirkung auf Histamin-H₂-Rezeptoren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, sowie schließlich die Verwendung 5 dieser Verbindungen in der Therapie.

Als Antiulcusmittel hat Cimetidin (Tagamet[®]) bereits Eingang in die Therapie gefunden. Die Halbwertszeit von Cimetidin ist jedoch verhältnismäßig kurz. Dadurch wird es nötig, 10 mehrfach täglich Tabletten mit Dosiseinheiten von 200 bis 300 mg in einer therapeutisch festgelegten Form zu verabreichen. Es besteht somit ein Bedarf an Antiulcusmitteln, die länger wirken und/oder wirksamer sind als Cimetidin.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen aufgrund ihrer spezifischen H₂-antagonistischen Aktivität eine Hemmung der Magensäuresekretion, wenn diese durch Histamin-Agonisten stimuliert wird [Ash und Schild, "Brit. J. Pharmacol. Chemother.", 27, 427 (1966) und Black et al., "Nature", 236, 385 20 (1971)]. Die pharmakologische Aktivität dieser Verbindungen, wie genauer weiter unten beschrieben werden, kann nach einer modifizierten Methode gemäß der DE-OS 27 34 070 beim perfundierten Rattenmagen gezeigt werden. Weiterhin kann die H₂-antagonistische Wirkung an wachen Heidenhain-Pouch-Hunden 25 nach der Methode von Black et al., "Nature", 236, 385 (1971) gezeigt werden. Die neuen Verbindungen antagonisieren weiterhin die Histaminwirkung auf die Kontraktionsfrequenz des isolierten rechten Atriums des Meerschweinchens, aber sie beeinflussen nicht histamininduzierte Kontraktionen des isolierten, glatten gastrointestinalen Muskels, wenn diese 30 durch H₂-Agonisten hervorgerufen werden.

Nachdem Hemmstoffe für Histamin-H₂-Rezeptoren sowohl bezüglich der basalen Magensäuresekretion als auch der durch Ga-

strin, Histamin, Methacholin oder Nahrung induzierten Magensäuresekretion Hemmwirkung besitzen, können sie für die Behandlung von peptischen Ulcera, die durch übermaßige Sekretion von Magensäure verursacht sind, und bei der Therapie hyperacider Gastritis verwendet werden.

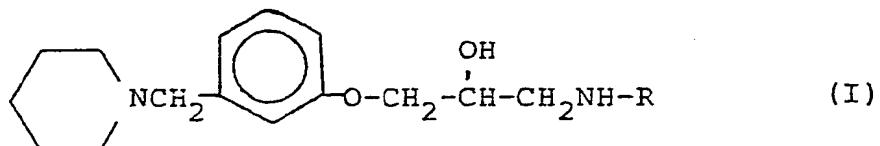
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Hemmstoffe für Histamin-H₂-Rezeptoren mit verbesserter und/oder länger anhaltender Wirksamkeit zur Verfügung zu stellen.

10

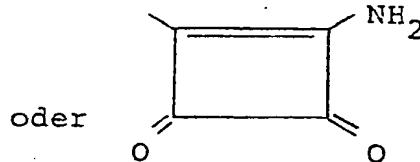
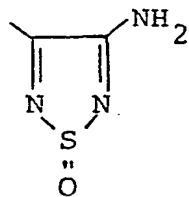
Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind neue Propan-2-ol-Derivate der allgemeinen Formel I

15



20 in der R für



25

steht, und deren Salze mit pharmakologisch annehmbaren Säuren.

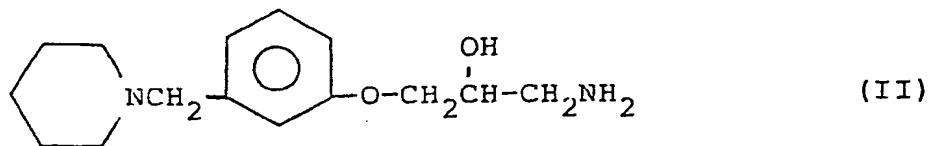
Letztere werden mit geeigneten Säuren gebildet. Beispiele
30 sind die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Maleate, Succinate, Citrate, Tartrate, Fumarate, Benzoate, Embonate etc. sowie deren Hydrate.

Die Erfindung umschließt weiterhin alle tautomeren Formen
35 und alle optisch aktiven Isomere und deren Salze. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können Disalze bil-

den, die gleichfalls unter den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch ein Verfahren hergestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II

10

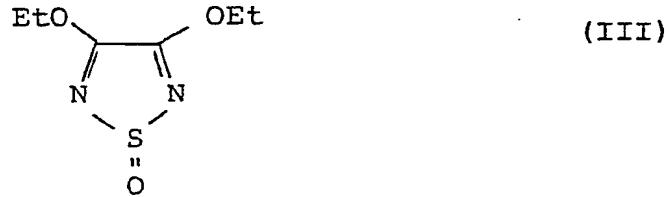


in an sich bekannter Weise

a) mit einem Thiadiazol-Derivat der Formel III

15

20

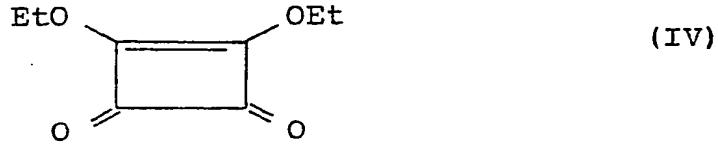


oder

b) mit einem Cyclobutendion-Derivat der Formel IV

25

30 umsetzt



35 setzt.

und anschließend die erhaltene Verbindung mit einer alkoholischen, vorzugsweise ethanolischer, Ammoniaklösung zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I um-

Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise bei 25°C. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol,
5 vorzugsweise Ethanol oder Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Abtrennung der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch
10 Chromatographie oder Kristallisation.

Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann in an
15 sich bekannter Weise mit einer pharmakologisch annehmbaren Säure in ihr Salz umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, vorzugsweise in der Form eines Salzes, können zur Verabreichung in jeder beliebigen
20 Weise formuliert werden. Die Erfindung umfaßt daher auch Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin enthalten. Solche Arzneimittel können herkömmlicherweise unter Verwendung von einem oder mehreren pharmakologisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln hergestellt werden.
25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher für die orale, bukkale, topische, parenterale oder rektale Verabreichung formuliert werden, wobei die orale Verabreichung bevorzugt wird. Für die orale Verabreichung kann das Arzneimittel in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirups oder Suspensionen vorliegen, die unter Verwendung von annehmbaren Verdünnungsmitteln auf herkömmliche Weise hergestellt worden sind. Für die bukkale Verabreichung kann das Arzneimittel die Form von Tabletten oder Briefchen einnehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert worden sind.
35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Dosiseinheitsform als Ampullen oder in Mehrfach-
5 dosenbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel vorliegen.

Die Arzneimittel können solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Trägern,
10 einnehmen, und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Susp-
pendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel,
enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff auch in Pulver-
form zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, zum
Beispiel sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor dem Gebrauch
15 vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für rektale Zubereitungen, zum Beispiel Suppositorien oder Retentions-
einläufe, formuliert werden, die zum Beispiel herkömmliche
20 Suppositoriengrundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyce-
ride, enthalten.

Zur topischen Anwendung können die erfindungsgemäßen Verbin-
dungen als Salben, Cremes, Gels, Lotionen, Pulver oder
25 Sprays in herkömmlicher Weise formuliert werden.

Für die orale Verabreichung ist eine geeignete Tagesdosis an
erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 4 Dosen bis insgesamt
5 mg bis 1 g/Tag, vorzugsweise 5 bis 250 mg/Tag, je nach Zu-
30 stand des Patienten. Im Einzelfall kann es gegebenenfalls
erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und
zwar in Abhängigkeit vom individuellen Verhalten gegenüber
dem Wirkstoff bzw. der Art seiner Formulierung und dem Zeit-
punkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.
35 So gibt es zum Beispiel Fälle, wo mit weniger als der oben
genannten Mindestmenge ausgekommen werden kann, während in

anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich gegenüber 5 anerkannt guten Arzneimitteln der gleichen Wirkungsrichtung durch eine Verbesserung der pharmakologischen Aktivitäten aus. Dies ergibt sich aus den Ergebnissen der im folgenden dargestellten pharmakologischen Vergleichsuntersuchungen.

10 Eine anerkannte Methode zur Bestimmung H_2 -antagonistischer Wirksamkeit ist die Ermittlung der pA_2 -Werte in vitro am isolierten Meerschweinchenvorhof.

15 pA_2 -Werte

Cimetidin	6,31	Vergleich
Ranitidin	6,81	Vergleich
Beispiel 1	7,31	
20 Beispiel 2	7,14	

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert.

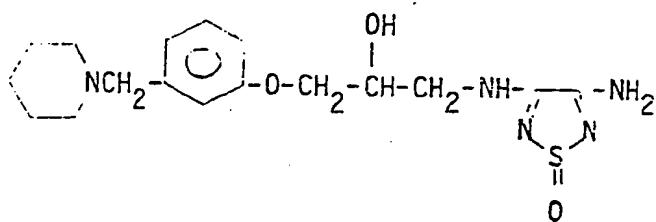
25

30

35

Beispiel 1

4-Amino-3-[2-hydroxy-3-[3-(1-piperidinylmethyl) phenoxy propyl]-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid



1.97 g (7 mmol) 1-Amino-3-[3-(1-piperidinylmethyl) phenoxy]-2-propanol, gelöst in 50 ml Ethanol, werden mit 1.33 g (7 mmol) 3,4-Diethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid versetzt und 18 h bei 25 ° C gerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 5% ethanolischen Ammoniaklösung zu und röhrt nochmals 18 h bei 25 ° C. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel/ Methanol) gereinigt.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 144 - 146 ° C

Ausbeute: 850 mg (33 % d.Th.)

Rf = 0.57 (Methanol/NH₃/H₂O 99 : 1 : 1)

C₁₇H₂₅N₅O₃S (379,5)

Ber.: C 53.81 H 6.64 N 18.46 S 8.45

Gef.: C 54.22 H 6.82 N 18.08 S 8.66

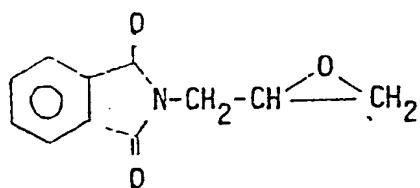
¹H-NMR-Spektrum:
(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1.23 - 1.70 (m) $-(\text{CH}_2)_3-$ 6 H,
2.17 - 2.47 (m) $-(\text{CH}_2)_2-$ 4 H,
3.39 (s) $(\text{N}-\text{CH}_2)$ 2 H,
3.49 - 3.67 (m) $-\text{CH}_2-$ 2 H,
3.83 - 4.23 ($-\text{CH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2$) 3 H,
5.44 (m) (austauschbar mit D₂O) 1 H,
6.70 - 7.4 (m) (Aromaten-H) 4 H,

8.0 (s, breit) (austauschbar mit D₂O) 2H,
 8.25 (breit) (austauschbar mit D₂O) 1 H
 ppm.

Herstellung der Vorstufen

a) 2-(Oxiranylmethyl)-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion



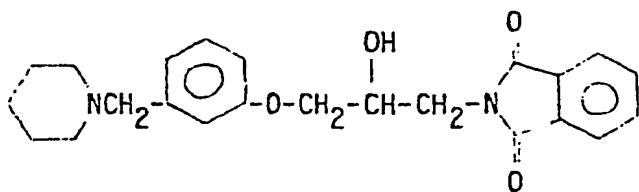
Zu einer Suspension von 55.6 g (0.3 mol) Kaliumphthalimid in 250 ml Dimethylformamid gibt man 41.1 g (0.3 mol) Epibromhydrin und erwärmt 8 h auf 100 ° C. Nach Abkühlen der Reaktionslösung gießt man auf 300 ml Wasser, extrahiert mit Essigsäureethylester und engt das Lösungsmittel im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Ethanol/Essigsäureethylester/Petrolether umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 90 - 95 ° C

Ausbeute: 18.7 g (30.7 % d.Th.)

R_f = 0.4 (Al₂O₃; CH₂Cl₂)

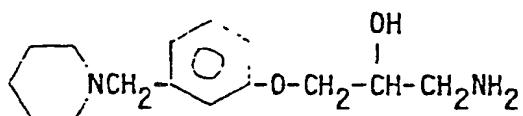
b) 2-[2-Hydroxy-3-[3-(1-piperidinylmethyl) phenoxy] propyl -1H-isoindol-1,3-(2H)-dion



18,7 g (0,092 mol) 2-(Oxiranylmethyl)-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion werden mit 17,5 g (0,092 mol) 3-(1-Piperidinylmethyl)phenol vermischt und 10 Minuten auf 130 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man das Reaktionsgemisch in 200 ml Chloroform, wäscht die organische Phase nacheinander dreimal mit je 30 ml 1n-NaOH Lösung, 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 engt man im Vakuum ein. Der Rückstand enthält als zähflüssiges Öl die Titelverbindung.

Ausbeute: 20,1 g (55 % d.Th.)

c) 1-Amino-3-[3-(1-piperidinylmethyl) phenoxy -2-propanol



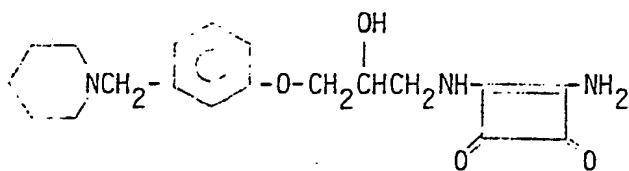
Eine Lösung aus 7,7 g (0,019 mol) 2-[2-Hydroxy-3-[3-(1-piperidinylmethyl) phenoxy propyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion und 2,9 ml Hydrazinhydrat (80 %-ige wässrige Lösung) in 80 ml Ethanol werden 3 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung trennt man vom entstandenen Feststoff ab, engt die Lösung im Vakuum ein und löst den Rückstand in 80 ml Wasser. Zu der wässrigen Lösung gibt man 7,2 ml conc. HCl, saugt vom ausgefallenen Feststoff ab, stellt die wässrige Lösung mit 2n NaOH auf pH 12 ein und extrahiert mehrmals mit Essigsäureethylester. Das organische Lösungsmittel wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Destillation gereinigt. (K_p 0,008 = 140 - 160 °C). Nach Zugabe von Petrolether zum Destillat kristallisiert die Titelverbindung aus.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 72 - 74 °C

Ausbeute: 1,97 g (39 % d. Th.)

Beispiel 2

2-Amino-1-[2-hydroxy-3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-amino-cyclo-but-1-en-3,4-dion



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus 5,28g (20 mmol) 1-Amino-3-
3-(1-piperidinyl-methyl)phenoxy-2-propanol und 3,4 g (20 mmol) 1,2-
Diethoxycyclobut-1-en-3,4-dion.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 207 - 208 ° C (zers.)

Ausbeute: 3.37 g (47 % d. Th.)

Rf = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH 8 : 2)

$$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \quad (359.4)$$

Ber.: C 63,49 H 7.01 N 11.69

Gef.: C 63,44 H 7.06 N 11.68

^1H -NMR-Spektrum:
(d_6 -DMSO, TMS als interner Standard)

δ^{C} = 1.20 - 1.67 (m) $(-\text{CH}_2)_3$ 6 H,
 2.17 - 2.47 (m) $(-\text{CH}_2)_2$ 4 H,
 3.40 (s) $(\text{N}-\text{CH}_2)_2$ 2 H,
 3.50 - 4.13 (m) $(-\text{CH}_2-, -\text{CH}, 0-\text{CH}_2,$
 $\text{OH})$ 6 H,
 6.73 - 7.40 (m) (Aromaten-H) 4 H,
 7.50 (breit) 3 H (austauschbar mit D_2O)
 ppm.